

皮膚科疾患と EB ウイルス関連リンパ増殖異常症

国際医療福祉大学成田病院 皮膚科

濱田 利久

要旨

EB ウイルスは、成人の 95% 以上に潜伏感染し、通常は宿主に対して病原性をもたない。しかし、一定の条件下で再活性化しうる。また、他のヘルペス属ウイルスと異なって、腫瘍化に関連するという特徴がある。皮膚疾患においては、種痘様水疱症と重症蚊刺アレルギー（蚊刺過敏症）が EB ウイルスに関連するリンパ増殖異常症であり、慢性活動性 EB ウイルス感染症と同一スペクトラムと考えられている。種痘様水疱症の全身型と重症蚊刺アレルギーは生命予後不良に経過しうるので、確定診断後は厳重なフォローアップと病状に応じた治療の選択が必要になる。本稿では、これら 2 疾患とともに、近年提唱された EB ウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍と、EB ウイルス感染と関連が深いメトトレキサート関連リンパ増殖異常症についても取り上げた。

キーワード

EB ウイルス, 種痘様水疱症, 重症蚊刺アレルギー, EB ウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍, MTX 関連リンパ増殖異常症

はじめに

EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV) は、8 種類存在するヒトヘルペスウイルスの 1 つで、世界中に広く分布しており、成人の 95% 以上が既感染と考えられている¹⁾。ガンマヘルペス亜科に属し、他のヘルペス感染症と同様、幼児期に不顕性感染し宿主に潜伏感染する。一方、他のヘルペス属ウイルスと異なるのは腫瘍化と関連する点である。種痘様水疱症は皮膚に発症し、EB ウイルスが関連するリンパ増殖異常症の 1 つであるが、日光曝露によって露光部に皮疹が出現する。非常に希少な疾患であるが世界各地でみられ、小児や若年者に発症する。全身症状はなく生命予後良好で自然消退が期待できる（古典型）。一方、皮膚症状は類似するが発熱や肝機能障害など全身症状を伴って発症し、しばしば慢性活動性 EB ウ

イルス感染症の診断基準も満たす症例が、本邦をふくむ東アジアや中南米から報告されている（全身型）^{2), 3)}。また蚊刺やワクチン接種部に硬結や深い潰瘍を呈して発症し、同様の全身症状を呈する重症蚊刺アレルギー（蚊刺過敏症）も同様の地域分布で報告されている⁴⁾。これらの疾患は、慢性活動性 EB ウイルス感染症と同一スペクトラムと考えられ、進行性で生命予後不良の症例もみられる。しかし、生命予後関連因子が未確定のために造血幹細胞移植をふくむ根治的治療へのタイミングを決定することが現在でも難しい。

本稿では EB ウイルスが関連し皮膚症状を呈する疾患群について、上記 2 疾患に加え、近年あらたに提唱された EB ウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍と、おもに関節リウマチ患者に皮膚症状で発症することのあるメトトレキサート関連リンパ増殖異常症についても取り上げた。これらの疾患についても皮膚症状として発症しうるので、皮膚科医が診断から治療に関与する可能性がある。

1. 種痘様水疱症

種痘様水疱症は非常に希少な皮膚疾患であるが、小児に発症する光線過敏症の1つである。露光部中心に水疱を形成し日光照射に伴って消長する。全身症状を欠き、慢性に経過するが思春期から成人の頃までには自然軽快することが多い。この疾患は世界各地でみられるが、本邦をふくむ東アジア地域や中南米より同様の皮膚症状で発症するが、発熱や肝障害を伴い一部で生命予後不良に経過する症例が知られている²⁾。活動期には、慢性活動性EBウイルス感染症の診断基準も満たし、同一スペクトラムの疾患と考えられる⁵⁾。

1) 臨床・病理学的特徴

皮疹は日光暴露後に、顔面中心に口唇・耳介・手背などに種痘を思わせる中心臍窩を有する小水疱が多発する(図1A, B)。数日で中心部に壊死や痂皮を形成して痂痕を残して治癒する。小痂痕が主体の時期に診察すると、ざ瘡痂痕と間違われることもある(図1C)。口唇粘膜に水疱がみられることもあり、単純ヘルペスとの鑑別が必要である(図1D)。全身症状を伴うタイプでは、皮疹はより大型で触診上浸潤を深く触れ、露光部以外にも皮疹をみとめ、腹部症状を伴って腸管粘膜にびらんをみとめることもある(図1E)。本邦での症例集積研究で、古典型の平均発症年齢は9.6歳であるのに対して、全身型では18.5歳で成人発症例も散見される⁶⁾。また、全身型では次項

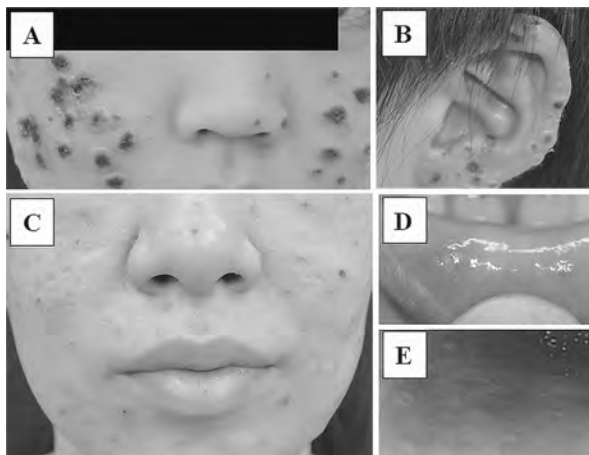


図1 種痘様水疱症の臨床像

(A, B) 顔面や耳介の痂皮を伴った小水疱が多発。一部は中心臍窩を呈する。(C) 痂痕治癒後は、ざ瘡痂痕と鑑別が困難。(D) 口唇粘膜のアфта、単純ヘルペスとの鑑別が必要。(E) 腸管粘膜のびらん。

目の重症蚊刺アレルギーを合併しうる。

病理組織学的には、表皮内水疱や表皮壊死を呈し、真皮では強い浮腫と血管中心性にリンパ球様単核球浸潤をみとめる(図2)。出血を伴っていることもあるが、明らかな血管炎はみとめない。病理組織学的には非特異な所見であるが、パラフィン切片で染色可能なEBER (EBV-encoded small RNA) *in situ* hybridization [EBER-ISH]で浸潤T細胞の一部にEBER陽性細胞があることを確認できる(図2)。

2) 検査所見

光線過敏症の1つであるが、紫外線照射試験では最小紅斑量の低下をみとめない。長波長紫外線(UVA)の反復照射で皮膚症状を誘発できるが、検査時間が長く診断に必須ではないので一般的には行われぬ。また、血清学的なEBウイルス抗体価は正常既感染パターンを示す。古典型では血算・生化学検査上異常を示さないが、全身型では様々な程度で肝機能障害やLDH, CRPの上昇をみとめる。血球貪食症候群を併発することもあり、全身症状の経過と血球減少や血清フェリチン値上昇についても注意が必要である。末梢血中のEBウイルスDNA量は、古典型においても増加するので確認をする。また、フローサイトメトリーにより、古典型ではEBウイルスに感染した $\gamma\delta$ T細胞が増加していることが証明できる⁶⁾。一方、全身型では $\alpha\beta$ T細胞が増加している症例があり、この群で生命予後が不良であることが明らかになった³⁾。他にも浸潤臓器によって、腸管粘膜びらんや心筋炎をきたすこともある⁷⁾。このために経過中には併発症状にも注視し、必要な検

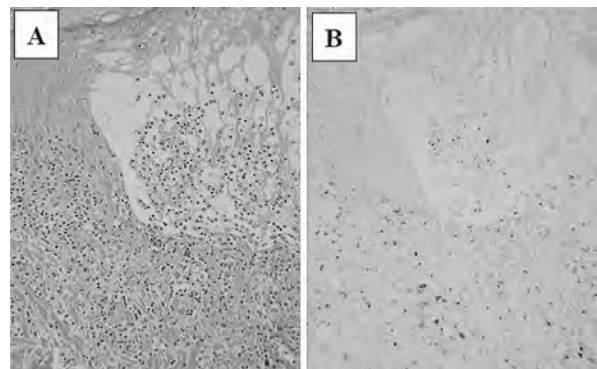


図2 種痘様水疱症の皮膚病理所見

(A) 水疱部では表皮内に多房性水疱と網状変性をみとめ、リンパ球様単核球浸潤をともなっている。(B) 浸潤細胞にEBER陽性細胞をみとめる。

査を行って行く必要がある。

3) 治療, 予後

いわゆる古典型の種痘様水疱症は生命予後良好で, 成人までに自然軽快することがほとんどなので, 遮光指導と皮膚症状に対してはステロイド外用薬の塗布で経過観察する。まれに (10%程度) 全身型へ移行する可能性があるため, 全身症状の発現や検査異常に留意してフォローする。全身型においては, 慢性活動性 EB ウイルス感染症と同列に考え, 病状に応じて化学療法や根治的には造血幹細胞移植の検討も必要になる。

2. 重症蚊刺アレルギー (蚊刺過敏症)

おもに小児に発症する非常に希少な EB ウイルス関連の皮膚疾患で, 蚊刺など虫刺部位に発赤腫脹を生じ, 壊死から深い潰瘍を形成する強い局所反応と, 高熱や肝機能障害など全身症状を呈しうる。全身症状を伴う活動期には, 慢性活動性 EB ウイルス感染症の診断基準も満たすのが特徴であり, 前項の全身型種痘様水疱症と同一スペクトラムと考えられる。本症では, EB ウイルス感染細胞はおもに NK 細胞である⁸⁾。従来は蚊刺過敏症 (Hypersensitivity to mosquito bites) と表記されてきたが, 現在は「重症蚊刺アレルギー」の病型で記載されている⁵⁾。

1) 臨床・病理学的特徴

蚊刺などの虫刺部位に, 強い炎症を伴って手掌大からより広範囲の発赤腫脹を生じ, 刺口には硬結と水疱を形成し, 壊死から深い潰瘍へ進展する (図 3 A, B)。局所症状に加えて, 高熱やリンパ

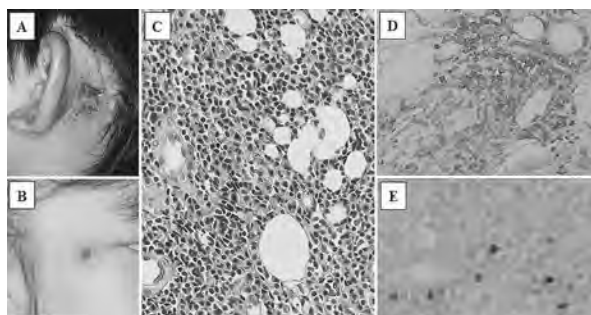


図3 重症蚊刺アレルギーの臨床・病理所見

(A, B) 虫刺後の潰瘍と痂皮をともなった浸潤性結節。
(C) H-E 染色では, 脂肪織にいたる深い炎症細胞浸潤をみとめる。
(D) 浸潤細胞は CD56 陽性の NK 細胞がメイン。
(E) 浸潤細胞の一部に EBV 陽性細胞をみとめる。

節腫大, 肝機能障害など全身症状を呈するのが特徴⁹⁾。虫刺後に紅斑や水疱のみ生じる場合は, この疾患ではない可能性が高い。2-3 週間の経過で潰瘍は癒着治癒し, 全身症状も軽快する。虫刺以外にワクチン接種がトリガーになったという報告もある⁹⁾。また, 間欠期には無症状である。

病理組織学的には, 脂肪織に至る深い炎症細胞浸潤をみとめ, これらはおもに CD56 陽性の NK 細胞である (図 3 C, D)。EBV 陽性細胞が散見され診断のうえで重要である (図 3 E)。

2) 検査所見

血清学的な EB ウイルス抗体価は正常既感染パターンを示す。末梢血中に EB ウイルスが感染した顆粒リンパ球増多がみられ, これらは通常 CD56 陽性の NK 細胞である^{6), 8)}。また, 種痘様水疱症と同様に, 末梢血中の EB ウイルス DNA 量も増加している。

3) 治療, 予後

トリガーとなりうる蚊刺を忌避するよう指導する。刺された場合は, ステロイド外用を行い, 専門機関を受診するよう指導しておく。全身症状や臓器障害, 末梢血の EB ウイルス DNA 量をモニタリングして, 必要な場合は緩和的にステロイドの内服や免疫抑制剤の使用を検討する。

ごく一部の症例で自然軽快するが, 多くの症例は, 経過中に慢性活動性 EB ウイルス感染症に移行しうること, 血球貪食性リンパ組織球症を併発しうるなど, 進行性に経過し生命予後は不良である。わが国からの複数の後方視的研究で, 約半数の症例が死の転帰をとっており, おもな死因は多臓器不全や移植関連合併症, 血球貪食性リンパ組織球症, 悪性リンパ腫などである⁸⁾⁻¹⁰⁾。

経過によって多剤併用化学療法を検討するが, 生命予後に寄与するかは不明である。根治的には造血幹細胞移植によって長期間の寛解を得ることが可能であるが, 移植関連死亡割合が高いため, どのタイミングで施行するかは, 個々の症例で検討せざるを得ない。

3. EB ウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍

皮膚粘膜移行部などに潰瘍形成するリンパ増殖異常症で, 医原性免疫抑制, 加齢, HIV 感染等に伴う宿主の免疫機能低下に伴って発症する。

宿主の免疫機能低下に伴って, 局所の免疫監視

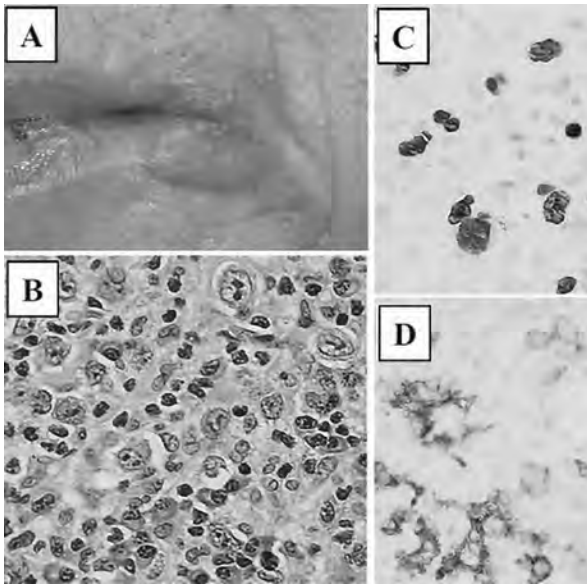


図4 EBウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍の臨床・病理所見(文献13)

(A) 真性多血症にハイドレア内服中に発症した症例。左口角から下口唇に深い浸潤をふれる結節を生じた。(B) H-E染色で、多彩な細胞浸潤と大型で核小体明瞭なReed-Sternberg様細胞をみとめる。(C, D) この大型細胞はCD20, CD30, EBER陽性。(C, EBER-ISH; D, CD30)

機能が低下しEBウイルス感染に伴ったリンパ増殖異常症を発症すると考えられている^{11, 12)}。次項のメトトレキサート関連リンパ増殖異常症など、医原性のリンパ増殖異常症と同一スペクトラムと考えると疾患理解が得やすい。

1) 臨床・病理学的特徴

孤立性の潰瘍を伴った結節や硬結として発症し、口腔粘膜、舌、咽頭、口蓋、口囲など口腔付近が77% (20例)と多くを占め、それ以外の皮膚や消化管発症などにも発症しうる(図4A)¹¹⁾。病理組織学的には、リンパ球、セントロプラスト、イムノプラスト、形質細胞、組織球など多様な細胞浸潤をみとめるが、大型で異型な核を有するReed-Sternberg様細胞がさまざまな比率で混在することが重要(図4B)。これらの大型細胞は、CD30, EBERが陽性である(図4C, D)¹³⁾。また、CD20発現が減弱することがあるが、CD79a, PAX5, Oct-2は陽性で、B細胞の表面形質を示す。

2) 検査所見

ほとんどの症例で全身症状を欠き、全身性のリンパ節腫大や臓器障害はみとめないと考えられて

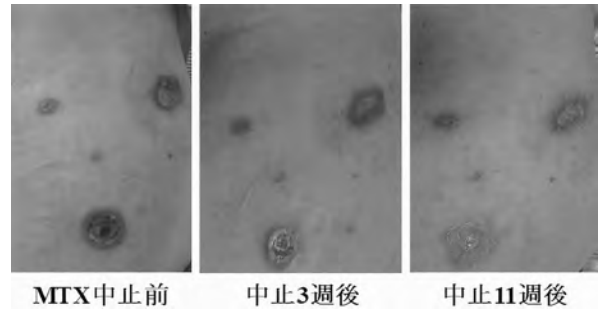


図5 MTX関連リンパ増殖異常症症例

関節リウマチに対してメトトレキサート内服中に、臀部から大腿基部に4か所皮膚潰瘍や結節、浸潤性紅斑を生じた(高松赤十字病院皮膚科症例)。直ちにMTXを中止し、11週目には瘢痕治癒した。

いる。末梢血中のEBウイルスDNA量については検討された研究はなく不明である。

3) 治療、予後

生命予後は良好と考えられている。免疫抑制剤投与例は減量や中止で自然消退することが多い。免疫抑制治療を受けていない高齢者でも多くは自然消退するが、放射線療法やリツキシマブ、抗がん剤化学療法が施行された症例も報告されている^{11), 13)}。

4. メトトレキサート関連リンパ増殖異常症

メトトレキサート(methotrexate: MTX)は、葉酸代謝拮抗剤の代表的な薬剤であるが、低用量・間欠的使用で免疫抑制作用があり、関節リウマチや乾癬でその有用性が証明されている。1990年代に、MTX使用中の関節リウマチ患者の一部に、悪性リンパ腫を発症することが報告されるようになった¹⁴⁾。その後、MTX関連リンパ増殖異常症という疾患単位で認識されるようになり、WHO分類では「他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症(Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)」として、MTX以外の免疫抑制剤等による悪性リンパ腫も含んだ概念として記載されている¹⁵⁾。本邦での発症頻度が高いとされ、皮膚など節外性病変として発症することが多く、EBウイルスが関連しうること、MTXの中止のみでしばしば自然消退することが特徴である。

1) 臨床・病理学的特徴

皮膚病変は、単発または複数の潰瘍を伴った結

節や腫瘍として発症することが多いが、皮下腫瘍を生じることもある(図5)。同時にリンパ節病変や内臓病変、発熱などの全身症状も伴う。皮膚潰瘍は痂皮にはじまり徐々に潰瘍化する。好発部位についての研究はなく、体のどこにでも発症しうる。

病理組織学的には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を主とするB細胞リンパ腫やホジキンリンパ腫の組織学的所見を認めることが多いが、末梢性T細胞リンパ腫などNK/T細胞リンパ腫の病理像を呈することもある¹⁵⁾。また、多彩な病理組織像からこれらが混在する症例も見られる。約半数の症例でEBER陽性細胞がみられ、ホジキンリンパ腫の病理組織型では80%とさらに高率であり、前項のEBウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍がホジキンリンパ腫様の病理組織像をとることを念頭に、同一スペクトラムと考えると理解しやすい。

2) 検査所見

皮膚病変のみの症例もあるが、リンパ節腫大を伴うこともあるので、画像検査や必要に応じて骨髄検査を行なう。全身症状を伴う症例では、血清LDH、可溶性IL-2レセプター、CRPが上昇することが多い。しかしこれらは本症に特異的な検査所見ではないので、メトトレキサートなどによる治療歴と病理組織学的所見(EBER陽性細胞の存在)が診断に重要である。末梢血におけるEBウイルスDNA量が上昇する症例も報告されているので、可能な範囲で検査するとよい。

3) 治療、予後

発熱など全身症状がない症例は生命予後良好で、MTXの中止のみで自然退縮することが多い(図5)。報告によってさまざまではあるが、50-70%の自然退縮率とされている^{16), 17)}。1件の後方視的検討で、自然退縮例の73.9%がMTX中止後の2週間で、部分消退から完全消退したと報告されている¹⁷⁾。したがってこの疾患を想起した場合は、可能な範囲で初診時からMTXなどの免疫抑制治療を中止し、検査を進めながら経過観察するとよい。

関節リウマチに発症したMTX関連リンパ増殖異常症は、臨床経過により①MTX投薬中に発症し、中止後自然消退して再燃や再発を認めない群、②MTX投薬中発症し、中止後消退せず化学

療法を要した群、③MTXなど免疫抑制治療中に発症し、中止後消退したが他の免疫抑制剤使用により、再燃もしくは増悪した群、の3タイプが報告されている¹⁶⁾。また、自然消退に関連する因子として、より高用量のMTX、抗CCP抗体高値(>13.5 U/mL)、血清LDH低値、血清可溶性IL-2レセプター低値、が挙げられている¹⁷⁾。これらのパラメーターと臨床経過を観察し、中止後も消退しない場合は、多剤併用療法を検討する。また別の研究で、MTX中止後一旦消退し、再燃するまでの期間の中央値が6-10カ月と報告されている^{18, 19)}。したがって、MTX中止後に消退した症例でも、血清LDH、可溶性IL-2レセプター値が上昇している場合は、1年程度再発について注意しながら経過観察が必要と思われる。

おわりに

EBウイルスは成人までに初感染が成立し、大部分の成人において潜伏感染している。本稿で取り上げた疾患群はどれもEBウイルス感染と関係が深い。その発症のトリガーとEBウイルス再活性化の分子学的機序の大部分は未解明である。また、全身型種痘様水疱瘡や重症蚊刺アレルギーは本邦を含む東アジアが好発地域の1つであるが、その遺伝学的背景についても明らかにはなっていない。日本人に特有なHLAや、日本人および東アジア地域の人々の一部に存在すると思われるエピジェネティクス関連分子群、免疫チェックポイント関連分子群などの変異が、EBウイルス潜伏感染に対する免疫監視機能の変調を介して、これらの疾患を発症する免疫学的背景を形作っている可能性がある。

●文献

- 1) Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens* 1 : 156-174, 2012.
- 2) Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol* 142 : 587-95, 2006.
- 3) Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, Yamamoto T. Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders. *Eur J Dermatol* 29 : 21-28, 2019.

- 4) Yamada M, Ishikawa Y, Imadome KI. Hypersensitivity to mosquito bites: A versatile Epstein-Barr virus disease with allergy, inflammation, and malignancy. *Allergol Int* 70 : 430-438, 2021.
- 5) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th Ed, Lyon, IARC Press, 355-363, 2017.
- 6) Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, et al. Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected $\gamma\delta$ T cells. *J Invest Dermatol* 132 : 1401-1408, 2012.
- 7) Yamamoto T, Hirai Y, Miyake T, et al. Oculomucosal and gastrointestinal involvement in Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme. *Eur J Dermatol* 22 : 380-383, 2012.
- 8) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 119 : 673-686, 2012.
- 9) Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, et al. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 45 : 569-578, 2001.
- 10) Miyake T, Yamamoto T, Hirai Y, et al. Survival rates and prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *Br J Dermatol* 172 : 56-63, 2015.
- 11) Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression, *Am J Surg Pathol* 34 : 405-417, 2010.
- 12) Bunn B, van Heerden W: EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120 : 725-732, 2015.
- 13) Hamada T, Kawata M, Maeda Y, et al. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in a patient with polycythemia vera treated with oral hydroxyurea. *J Dermatol* 45 : e82-e83, 2018.
- 14) Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 328 : 1317-1321, 1993.
- 15) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th Ed, Lyon, IARC Press, 462-464, 2017.
- 16) Tokuhira M, Tamaru JI, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *J Clin Exp Hematop* 59 : 72-92, 2019.
- 17) Kuramoto N, Saito S, Fujii T, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders to regress spontaneously by the withdrawal of methotrexate and their clinical course: A retrospective, multicenter, case-control study. *Mod Rheumatol* Mar 8 : 1879362, 2021 [Online ahead of print]
- 18) Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, et al. Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leuk Lymphoma* 59 : 1143-1152, 2018.
- 19) Gion Y, Iwaki N, Takata K, et al. Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types. *Cancer Sci* 108 : 1271-1280, 2017.